

# ИНТРАВЕЗИКАЛНА ТЕРАПИЯ С ХИАЛУРОНОВА КИСЕЛИНА ПРИ ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ДОЛНИТЕ ПИКОЧНИ ПЪТИЩА



доц. г-р Еленко Попов, дм,  
г-р Радостина Георгиева,  
г-р Ангел Божков,  
акад. проф. г-р Чавгар Славов, дмн

Клиника по урология  
и андрология, УМБАЛ  
„Царица Йоанна-  
ИСУА“

**ХИАЛУРОНОВАТА КИСЕЛИНА ИЗПЪЛНЯВА РОЛЯТА НА ПРЕДПАЗНА БАРИЕРА НА УРОТЕЛА.** Нарушеният глюкозаминогликанов (ГАГ) слой повишава вероятността от бактериална колонизация и последваща инфекция. Тази увреда на ГАГ слоя е вероятен етиологичен механизъм в развитието на интерстициален цистит, рецидивиращи инфекции на уринарния тракт (УТИ) и хеморагичните цистити след лъче- и химиотерапия. Целта на настоящия обзор е да представи наличните научни данни по отношение приложението на хиалуронова киселина в комплексното лечение на гореспоменатите състояния.

## Въведение

Хиалуроновата киселина е ключов мукополизахарид, широко представен в съединителната, епителната и невралната тъкан. Той представлява един от основните компоненти на екстрацелуларния матрикс и има значителна роля за пролиферацията и миграцията на клетките, като също така вероятно е свързан

с предотвратяване прогресията и разпространението на някои малигнени тумори<sup>[1]</sup>. Хиалуроновата киселина в областта на уротела изпълнява ролята на протективен бариерен слой (Фиг. 1)<sup>[2,3]</sup>. Този слой има няколко свойства, които допринасят за неговия профилактичен механизъм<sup>[4-10]</sup>. Сред тези свойства са: инхибиция на прикрепването на имунните комплекси към полиморфоуклеарните клетки; изразена инхибиция на миграцията и агрегацията на левкоцити, която зависи от вискозитетата; регулиране на пролиферацията на фибробластите и ендотелните клетки и ускоряване на възстановяването на съединителната тъкан.

Нарушеният глюкозаминогликанов слой (ГАГ) може да доведе до директно излагане на епителните клетки на действието на компоненти на урината; поради тази причина се повишава рискът от бактериална колонизация и инфекция<sup>[8-10]</sup>. Тази увреда се предполага, че е основният патофизиологичен механизъм за развитието на интерстициален цистит (ИЦ)<sup>[11]</sup>, рецидивиращи инфекции на уринарния тракт (УТИ)<sup>[12]</sup>, и хеморагичен цистит след лъче- и химиотерапия<sup>[2]</sup>.

Целта на настоящата статия е критичен преглед на данните за

приложението на хиалуронова киселина като терапевтичен метод при тези състояния.

## Интерстициален цистит

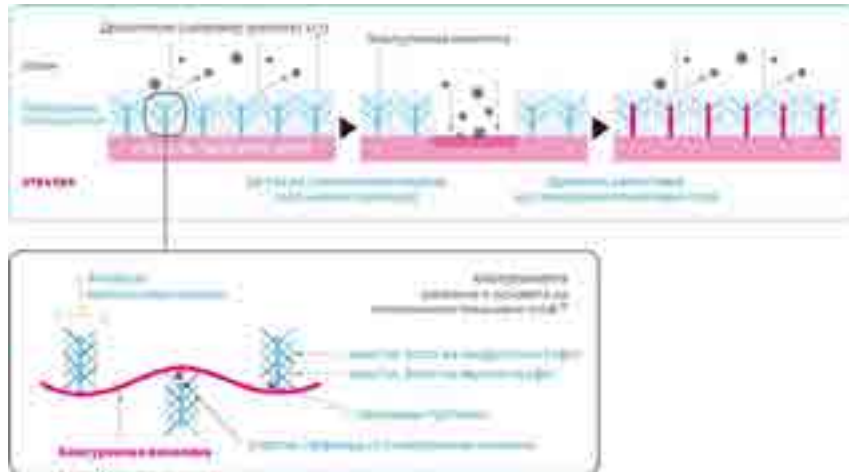
Интерстициалният цистит/синдром на болезнения пикочен мехур/синдром на хронична тазова болка – Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome/Chronic Pelvic Pain Syndrome (IC/PBS/CPSS), е хронично възпалително състояние на пикочния мехур, характеризиращо се с мехурна и тазова болка, неотложност при уриниране, често нощно и дnevно уриниране, без налична установима причина за симптомите, със значително негативно влияние върху качеството на живот<sup>[1-3]</sup>. Въпреки че има разлика в болестността, гържача се на различните съществуващи дефиниции за ИЦ, средната честота при жените е приблизително 300/100 000 души, докато при мъжете е 10 до 20% от болестността при жените 30-60/100 000 души<sup>[1]</sup>.

Етиологията на IC/PBS/CPSS все още не е добре проучена, като са предложени различни хипотези, включително инфекция, аутоимун-

**Ключови думи:**  
хиалуронова  
киселина,  
глюкозамино-  
гликанов слой,  
интравезикална  
терапия, цистит

ни процеси, дисфункция на уротела, патологично активиране на мастоцитите, невронално възпаление, влияние на токсини или съставки от диетата и психосоматични фактори<sup>[4,5]</sup>. Популярно е предположението, че IC/PBS/CPPS може да бъде патофизиологично последствие от дефект в ГАГ слоя на лигавицата на пикочния мехур<sup>[6]</sup>. Свързаните с тази протективна функция компоненти на ГАГ слоя включват хиалуроновата киселина (ХК), хепарин сулфат, хондроитин сулфат (ХС), дерматан сулфат и кератин сулфат<sup>[7,8]</sup>. Вследствие на тази теория няколко медикамента, целящи възстановяването на ГАГ слоя и възстановяване на бариерната функция на уротела, са проучвани при лечението на IC/PBS/CPPS, в това число пентозан полисулфат, ХК, ХС, хепарин или комбинация от тези медикаменти<sup>[9-12]</sup>. ХК в частност представлява основен компонент на ГАГ слоя и няколко проучвания показват, че вътрехурните инстилации на ХК имат благоприятен ефект при пациенти с IC/PBS/CPPS<sup>[11,13]</sup>. Нещо повече, тези вътрехурни инстилации на ХК се препоръчват като терапевтичен подход в съвременните препоръки за добра клинична практика<sup>[14,15]</sup>.

Понастоящем оптималният терапевтичен режим на интравезикални вливания на ХК не е точно дефиниран. Повечето проучвания използват терапевтична стратегия, състояща се от седмични инстилации за няколко седмици (6-8-12), последвано от поддържащо лечение с месечни вътрехурни вливания. Engelhardt и сътр. съобщават, че след интравезикална терапия с ХК при 50% от пациентите се наблюдава пълна ремисия на симптомите от страна на пикочния мехур при период на проследяване от 5 години без никаква



**Фигура 1:**  
Схематично представяне на структурата и функцията на ГАГ-слоя на уротела

допълнителна терапия и при 41.7% от пациентите с рецидив на симптомите се постига подобрене с поддържащо лечение с ХК<sup>[16]</sup>.

## Странични ефекти и поносимост

По отношение на поносимостта на интравезикалното приложение на ХК най-често са наблюдавани умерени странични ефекти като УТИ (0-17.4%), временно влошаване на симптомите на съхранение (0-11.3%) и други събития, свързани най-вече с нуждата от катетеризация<sup>[13,17-20]</sup>. Не се наблюдават сериозни странични ефекти, свързани със самата ХК. Riedl и сътр. съобщават, че не са наблюдавани странични явления при лечение на пациенти с общо 1521 инстилации<sup>[21]</sup>.

## Рецидивиращи уринарни инфекции

Рецидивиращите УТИ са дефинирани в правилата за добра клинична практика на European Association of Urology (EAU), като два или пове-

че епизода на инфекции на долните пикочни пътища през последните 6 месеца, или 3 и повече епизода през последните 12 месеца<sup>[22]</sup>. УТИ се наблюдават в почти половината от жените поне веднъж през живота им, като при около 35% се наблюдава и рецидивирание в рамките на 6 месеца<sup>[23,24]</sup>. Освен социалния и финансов товар за обществото и пациента, честата употреба на антибиотици при тези пациенти води до тревожната тенденция на нарастваща антимикробна резистентност на бактериите, както и увеличена болестност вследствие на странични ефекти от лечението. Съвсем очаквано, значителен интерес е насочен към терапевтични алтернативи извън групата на антибиотиците при лечението на УТИ, макар и с противоречиви резултати<sup>[25]</sup>. Концепцията за приложението на ХК при рецидивиращи УТИ се основава на факта, че бактериалната инфекция води до увреда и изчерпване на ГАГ слоя на лигавицата на пикочния мехур, който при интравезикалната инстилация на ХК се възстановява, което подпомага защитата на уротела от бактерии и протеините от групата на фагелина. Предполаганите механизми на това действие на ХК предполагат



барьерна функция спрямо прикрепването на бактерии към уротела и също така усилване на имунния му отговор спрямо вирулентните фактори на бактериите<sup>[26]</sup>.

Препоръките за добра клинична практика на EAU споменават ХК като ценна и полезна терапевтична алтернатива при рецидивиращи УТИ, въпреки че доказателствата за това са оскъдни и се препоръчва натрупване на по-голяма база данни<sup>[22]</sup>. В едно пилотно проучване *Constantinides* и *сътр.* наблюдават че 70% (28/40) от техните пациенти нямат рецидив след проследяване от средно 15.8 месеца, с намаляване на годишната честота на УТИ в дългосрочен план и увеличаване на интервалите между рецидивите<sup>[27]</sup>. Други проучвания наблюдават честота на липса на рецидив, варираща от 53% (7/13) до 64% (14/22) при период на проследяване от поне една година, или значително намаляване на броя рецидивиращи УТИ на година от 4.99 до 0.56<sup>[28-30]</sup>.

Интравезикалните инстилации на ХК са ресурсоемки като финанси и време<sup>[31,32]</sup>. Този фармакоикономически анализ обаче следва да вземе в предвид цената на развитието на антибактериална резистентност, страничните ефекти от провеждането на антибактериална терапия, болестността, свързана с рецидивите на УТИ, пропуснатите ползи поради неработоспособност. Поради тези факти интравезикалните инстилации на ХК при лечението на рецидивиращи ХК са една от най-адекватните мерки от гледна точка на добрата практика при провеждане на антибактериално лечение, целяща намаляване на свърхупотребата на антибиотици.

## Лечение на цистит, индуциран при лъче- и химиотерапия

Хеморагичният цистит е често усложнение при пациенти, лекувани с:

- Лъчетерапия в областта на таза (цистит, предизвикан от лъчетерапия).
- Интравенозни лекарства за химиотерапия (цистит, предизвикан от химиотерапия).
- Лечения, прилагани директно в пикочния мехур (например БЦЖ ваксина, ваксина с бацил на Калмет-Герен).

Хеморагичният цистит се определя като "наличие на постоянна хематурия и симптоми в областта на долните пикочни пътища (например дизурия, често уриниране, неотложни позиви за уриниране) при отсъствие на активно туморно или друго заболяване"<sup>[33]</sup>.

Интравезикалното приложение на ХК е успешно прилагано в лечението на рефракторен ИЦ и е предложено като превантивна мярка при радиотерапия индуциран ХЦ. Неговият протективен ефект върху мукозата на пикочния мехур е демонстриран в малка група пациенти с авансирал карцином на маточната шийка, лекувани с перкутанна лъчетерапия, химиотерапия и брахитерапия с висока мощност на гозата<sup>[34]</sup>. *Sampers Ots* и *сътр.*<sup>[35]</sup> установяват, че интравезикалните инстилации на натриев хиауронат 40 mg/50 ml преди всяка сесия брахитерапия значително намаляват честотата на радиотерапия-индуциран цистит в сравнение с плацебо при пациенти с цервикален и ендометриален карцином след втората сесия (20.8%

спрямо 40.4%,  $p < 0.05$ ) и след четвъртата сесия (10.9% спрямо 31.9%;  $p < 0.05$ ). В допълнение е наблюдавана тенденция към намаляване на късната лъчетоксичност, въпреки че тя не достига статистическа достоверност. Допълнителни данни дава едно по-ранно ретроспективно проучване при което ежеседмични интравезикални инстилации на ХК проявяват протективен ефект спрямо пикочния мехур, намалявайки честотата и тежестта на радио-индуциран цистит и риска от инфекции. С този подход е постигано по-висока честота на завършването на предвидената лъчетерапия в предвидения срок<sup>[36]</sup>. И в двете проучвания лечението с ХК е добре толерирано и не са наблюдавани свързани с него странични ефекти<sup>[35,36]</sup>.

*Sommariva* и сътр.<sup>[37]</sup> съобщават че приложението на ХК облекчава симптомите на химио- и радиотерапия индуциран цистит, като 67 от 69 (97%) пациенти съобщават за пълно облекчаване на дизурията и болката. Пациентите с индуциран от химиотерапия цистит отговарят малко по-добре от тези с лъчетерапия индуциран цистит. Интравезикалните инстилации на ХК са еквивалентно ефективни на хипербарната кислородна терапия при лечението на пациенти с тазови тумори и лъчетерапия-индуциран цистит, водещо до продължително контролиране на мехурното кръвене, тазовата болка и честото уриниране за рок от поне 12 месеца<sup>[38]</sup>.

## Заклучение

Понастоящем хиалуроновата киселина е най-често използваният медикамент за интравезикално при-

ложение, целящ възстановяване на ГАГ слоя. Комбинацията от хондроитин сулфат (2.0% w/v) и ХК (1.6% w/v) за вътремехурно приложение е най-новата фармацевтична форма в областта на ГАГ-заместващата терапия. Рандомизирани клинични проучвания, споделен клиничен опит, обратна връзка от пациентски групи потвърждават ефективността и благоприятните ефекти от приложението на ХК, самостоятелно или в комбинация с хондроитин сулфат, за симптоматично и патофизиологично лечение на хроничните възпалителни заболявания на пикочния мехур. В последните 10 години значителен обем клинични доказателства показва изразен позитивен ефект от интравезикалните инстилации на ХК при пациенти с IC/BPS/CPPS. ■

### Книгопис:

- Hanno PM: Bladder pain syndrome (interstitial cystitis) and related disorder; in Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). Campbell-Walsh urology. 11th ed. Philadelphia, Saunders. 2016. Vol 1. pp. 334-370.
- Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, Vein A: Bladder pain syndrome international consultation on incontinence. *NeuroUrology* 2010;29:191-198.
- Nordling J, Fall M, Hanno P: Global concepts of bladder pain syndrome (interstitial cystitis). *World J Urol* 2012;30:457-464.
- Wein AJ, Hanno PM: Targets for therapy of the painful bladder. *Urology* 2002;59:68-73.
- Moldwin RM, Sant GR: Interstitial cystitis: a pathophysiology and treatment update. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:259-272.
- Parsons CL: The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology* 2007;69:59-516.
- Hurst RE: Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994;12:3-10.
- Teichman JM, Moldwin R: The role the bladder surface in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Can J Urol* 2007;14:3599-3607.
- Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einerson TR: Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: A meta-analysis. *Urology* 1997;50:39-43.
- Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D: Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504-507.
- Porru D, Campus G, Tudino D, Valdes E, Vespa A, Scarpa RM, Usai E: Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urol Int* 1997;59:26-29.
- Palylyk-Cowell E: Chondroitin sulfate for interstitial cystitis. *Issues Emerg Health Technol* 2006;84:1-4.
- Morales A, Emerson L, Nickel JC: Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urology* 1997;49:111-113.
- Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg Jr L, Payne CK,

- Wesselmann U, Faraday MM: AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011;185:2162-2170.
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C. Williams AC: EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2010;57:35-48.
  - Engelhardt P, Morakis N, Daha L, Esterbauer B, Riedl C: Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2011;22:401-405.
  - Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M: Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A prospective study. *Ther Adv Urol* 2013;5:175-179.
  - Gulpinar O, Kayis A, Suer E, Gokce M, Guclu AG, Arkan N: Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J* 2014;8:E610-614.
  - Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, Gardella B, Anghileri A, Spinillo A, Rovereto B: Results of endovascular hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 2008;3:126-129.
  - Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, Daccò MD, Nappi RE, Allegri M, Tinelli C, Bianchi CM, Spinillo A, Rovereto B: Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012;23:1193-1199.
  - Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pfluger H: Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:717-721.
  - Borikat G, Bartoletti RR, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F, Mezei T, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R (2019) Guidelines on urological infections. Retrieved from <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>. Accessed 11 Oct 2019.
  - Foxman B (2002) Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 113:5s-13s.
  - Mabeck CE (1972) Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J* 48:69-75.
  - Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S (2018) Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 15:750-776. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>
  - Mowbray CA, Shams S, Chung G, Stanton A, Aldridge P, Suchenko A, Pickard RS, Ali AS, Hall J (2018) High molecular weight hyaluronic acid: a two-pronged protectant against infection of the urogenital tract? *Clin Transl Immunol* 7(6):e1021. <https://doi.org/10.1002/cti2.1021>
  - Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stantis A, Haritopoulos K, Giannopoulos A (2004) Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 93:1262-1266.
  - Raymond I, Vasdev N, Ferguson J, Haskin M, Davis L, Hasan TS (2012) The clinical effectiveness of intravesical sodium hyaluronate (cystistat®) in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and recurrent urinary tract infections. *Curr Urol* 6:93-98. <https://doi.org/10.1159/000343517>
  - Vedanayagam M, Brewin J, Briggs K, Ghali Salahia M, Hammadeh MY (2013) The role of hyaluronic acid in the management of uncomplicated recurrent female urinary tract infections: literature review and practical experience. *J Clin Urol* 6:243-248. <https://doi.org/10.1177/2051415813481027>
  - Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M (2007) Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 96:192-195.
  - De Vita D, Artelli H, Giordano S (2013) Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. *Int Urogynecol J* 24:545-552.
  - Goddard JC, Janssen DA (2018) Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 29:933-942.
  - Thompson A, Adamson A, Bahl A, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis *Journal of Clinical Urology*. 2013.
  - Gonzalez Patino E, Salvador Garrido N, Cascallar Caneda L, et al. Protective effect on the urinary bladder mucosa of intravesical hyaluronic acid in cervix cancer patients treated with pelvic radiotherapy, weekly chemotherapy and highdose rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2008; 7: 152-153. Crossref.
  - Samper Ots PM, Lopez Carrizosa C, Rodriguez A, et al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by highdose brachytherapy do not affect the survival: A five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 828-834. Crossref. PubMed.
  - Delgado JM, Samper P, and Garrido J. Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis (Abstr.). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 752.
  - Sommariva ML, Sandri SD, and Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62: 145-150. PubMed.
  - Shao Y, Lu GL, and Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012; 109: 691-694. Crossref. PubMed.